Ende einer Therapiestrategie: Anthrazykline bei Brustkrebs

bcaction.de/anthrazykline-bei-brustkrebs

21. Mai 2009

(Last Updated On: 21. Mai 2022)
Text: Gudrun Kemper und Beate Schmidt

Die Erkenntnis kommt aus der Pathologie. Bereits vor neun Jahren gab es die ersten wissenschaftlichen Hinweise, dass anthrazyklinhaltige Chemotherapien bei Frauen mit Brustkrebs kein „Angriffsziel“ haben und deswegen mehr schaden, aber nicht mehr nützen als die früher eingesetzten Therapien mit CMF. (Die Forschungsdaten zu CMF-Chemotherapien sind bis heute für Frauen im Detail auch nicht wirklich zugänglich.) Bereits im Mai 2007 hatte die größte amerikanische Frauenorganisation zu Brustkrebs, die National Breast Cancer Coalition NBCC, Fachkreise mit Pressemeldung und umfassenden Informationen alarmiert, die Therapie mit Anthrazyklinen zu überprüfen, s. a. unseren ausführlichen Beitrag vom 29.07.2007 sowie unsere Pressemeldung.

Die Chemotherapie mit Anthrazyklinen ist bei Brustkrebs in Deutschland Standard, „Gold-Standard“ sagt man sogar. In dem Beitrag „Alterations in the *TOP2A* and *HER2* Genes: Association With Adjuvant Anthracycline Sensitivity in Human Breast Cancers“ (übersetzt etwa „Veränderungen der TOP2A und HER2-Gene: Die Zusammenhänge der adjuvanten Anthrazyklin-Empfindlichkeit bei menschlichem Brustkrebs“) weisen Dennis J. Slamon und Michael F. Press am 28. April 2009 im Editorial des Journal of the National Cancer Insitute JNCI auf weitere Forschungsarbeiten hin, die wir unten ebenfalls angeben. Da die Langzeitwirkungen und Nebenwirkungen dieser Therapieform so **gravierend sind** und im schlimmsten Fall **tödlich verlaufen können**, fassen wir die wichtigsten Informationen für Frauen mit Brustkrebs zusammen:

Eine Autorengruppe um die Brustpathologin Frances P. O’Malley et al. [1] (Foto Ed Uthman, Creative Commons 2.0) hat **kritische und zwingende neue Evidenzen** hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Her2- bzw. Topo2A-Status und anthrazyklinhaltigen Chemotherapien vorgelegt, schreiben Slamon und Press. Die Autoren arbeiteten heraus, dass der breite Einsatz adjuvanter Chemotherapien mit Anthrazyklinen hauptsächlich auf einer gut bekannten Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group – bekannt auch als Oxford-Übersicht – und weniger auf den Ergebnissen einer einzelnen Studie beruhe. Tatsächlich sei es in den meisten Studien nicht gelungen, einen wesentlichen Vorteil von anthrazyklinbasierten gegenüber nicht-anthrazyklinhaltigen Schemata in der adjuvanten Brustkrebsbehandlung zu belegen. Die Oxford-Übersicht beinhaltet Daten zu mehr als 15.000 Frauen aus 17 einzelnen Studien. Brustkrebspatientinnen, die mit einem Anthrazyklin als Teil ihrer adjuvanten Therapie behandelt wurden, hatten hier absolut gesehen eine 3- bis 4,5-prozentige Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) und Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich mit Frauen, die nicht-anthrazyklinhaltige Schemata [2] erhalten hatten. Anders ausgedrückt, von den 15.000 Frauen hatten 95,5 bis 97 Prozent keinen

nachweisbaren Vorteil. Slamon und Press schreiben weiter, dass man **den kurzfristigen Nutzen überschätzt** und **die langfristigen Folgen der Therapie wie kardiale Toxizität einschließlich Herzinsuffizienz** [3] [4] und **Knochenmarkschädigungen einschließlich der akuten Leukämie und Myelodysplasie unterschätzt** habe [5]. Die Gabe von anthrazyklinhaltigen Chemotherapien habe auch **auf der falschen Annahme** beruht, dass alle Patientinnen die gleiche Krankheit hätten und dementsprechend die gleiche Therapie bräuchten. Neuere Metaanalysen würden aber zeigen, dass der Nutzen dieser Therapien lediglich Frauen mit einer Her2-Überexpression zugute gekommen sei. **Trotz dieser Daten erhalte die überwiegende Mehrheit der Brustkrebspatientinnen weltweit Anthrazykline.**

Frances P. O'Malley, Brustpathologie-Spezialistin

Auf die Problematik von Anthrazyklinen in der adjuvanten Brustkrebstherapie haben wir Frauen in unserem Breast Cancer Action Germany-Projekt auf Basis der Stellungnahmen der amerikanischen nationalen Brustkrebsvereinigung NBCC 2007 mit einer Pressemeldung hingewiesen. Die Aktualisierungen der nationalen deutschen sogenannten S3-Leitlinie aus dem Jahr 2008 empfehlen dennoch unbeirrt und **ohne Einschränkungen und Empfehlungen für eine Aufklärung der Patientinnen** bis heute Anthrazykline adjuvant bei Brustkrebs. Die aktuelle Leitlinie ist noch bis „spätestens" Dezember 2010 gültig. Wir müssen deswegen wohl davon ausgehen, dass die anthrazyklinhaltigen Therapien so bis heute täglich bei Frauen mit Brustkrebs in Deutschland ohne die notwendige Differenzierung verbreitet zum Einsatz kommen.

Daher fordern wir alle Verantwortlichen bei der Leitlinienerstellung, in Fachgesellschaften und Gesundheitspolitik auf, diese Zusammenhänge nun im Interesse von 10.000den Frauen, die die Therapien in Deutschland jedes Jahr erdulden müssen, zu berücksichtigen und die Leitlinie entsprechend der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse jetzt zu aktualisieren. Keine Patientin sollte im Rahmen einer Brustkrebstherapie unnötige Risiken tragen müssen.

Das Autorenteam Dennis Slamon und Michael Press beschreibt weiter, dass wesentliche Verbesserungen in der RFS (Hazard Ratio [HR] = 0,53) sowie der Überlebenszeit OS (HR = 0,38) zu Gunsten der anthrazyklinbasierten Behandlung beschränkt bleiben auf Patientinnen, deren Brustkrebs Veränderungen des Topo2A-Gens aufweise, was wiederum in der Mehrzahl an die Her2-Überexpression gekoppelt sei. Umgekehrt brachten Anthrazykline keine oder nur geringe Verbesserung (HR = 0,90 für RFS und HR = 1,09 für OS) bei Patientinnen mit Tumoren ohne den Nachweis eines veränderten Topo2A-Gens (hier 358 von 438 (78%) der Brustkrebspatientinnen in einer der Studien). Vor etwa neun Jahren (!) wurde erstmals berichtet [6] [7], dass eher Topo2A-Veränderungen als Her2-Amplifikation allein für die Verleihung der zunehmenden Anthrazyklin-Empfindlichkeit von HER2-positiven Patientinnen verantwortlich sein

könnten. Diese älteren Daten deuteten bereits darauf hin, dass es möglicherweise eine Untergruppe der HER2-amplifizierten malignen Tumoren sein könnte, die für die beobachtete bessere Wirksamkeit bei HER2-positivem Brustkrebs verantwortlich sei. Seitdem wurden in mehreren Publikationen die gleichen bzw. ähnliche Beobachtungen beschrieben, aber die Aussagen galten wegen der kleinen analysierten Fallzahlen bis dahin als nur beschränkt aussagefähig.

Jedoch wurden jetzt durch acht verschiedene Studien, die jeweils mindestens 100 oder mehr Teilnehmerinnen einschlossen, die Zusammenhänge zwischen Topo2A-Veränderungen und Her2-Amplifikation ausgewertet, berichtet oder publiziert (s. Tabelle 1 in der Originalpublikation [8]) [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16]. Die überwältigende Mehrheit dieser Berichte deutet darauf hin, dass Topo2A-Veränderungen selten in der HER2-normalen Gruppe vorkommen [17] [18] [19] [20] [21] [22].

Im Editorial werden die tumorspezifischen Ergebnisse weiterhin genau beschrieben. Die Fachwelt möge sie dort aufmerksam lesen, um für Patientinnen in Deutschland und weltweit die notwendigen Schlüsse daraus abzuleiten. Slamon und Press, die unter dem Editorial ausdrücklich darauf verweisen, dass sie selbst die Verantwortung für diese Arbeiten tragen, während keine Interessenkonflikte angegeben werden, fassen zusammen, dass der überwältigende Teil der veröffentlichten und/oder berichteten Daten darauf hinweise, dass Topo2A-Veränderungen der wichtige Prognosefaktor für die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit eines Nutzen von Anthrazyklinen in der adjuvanten Brustkrebsbehandlung sei. (Wie hoch dieser Nutzen tatsächlich sein kann, ist der Arbeit allerdings nicht zu entnehmen.) Dieselben Daten zeigten auch, dass Topo2A-Veränderungen meistens zusätzlich zu einer Her2-Amplifikation aufträten. Angesichts der Tatsache, dass die Mehrheit (75 – 80%) der Brustkrebspatientinnen Her2-negativ sei, könne nun vernünftigerweise die Frage gestellt werden: Welche Vorteile haben diese Patientinnen von anthrazyklinbasierten Therapien?

Im vorliegenden Bericht formulierten O'Malley et al. dies erneut so klar und eindeutig wie möglich: „**Patientinnen, deren Tumoren keine Topo2A-Veränderungen haben oder Her2 nicht amplifizieren, scheinen so gut wie keinen Nutzen von CEF im Vergleich zu CMF zu haben.**"

Es bleibe außerdem die Frage, ob Patientinnen mit Her2-Amplifikation und Topo2A-Co-Amplifikation nach wie vor einen zusätzlichen Nutzen von Anthrazyklinen hätten, da heute Medikamente eingesetzt würden, die die Her2-Veränderung direkt angreifen. Noch einmal deutlicher: Auch für die nicht von der Co-Amplifikation betroffenen Frauen kommen Anthrazykline vielleicht bald nicht mehr zum Einsatz. Für die Beantwortung dieser Fragestellung wird eine Analyse der abgeschlossenen und noch laufenden großen adjuvanten Studien, die anthrazyklinbasierte Schemata mit nicht-anthrazyklinbasierten vergleichen, bei Her2-positiven Patientinnen durchgeführt werden. Es scheine jedoch so, dass auf Grundlage dieser Daten entsprechend des größten Teils der veröffentlichten Literatur das „Urteil" für Her2-negativen Brustkrebs gesprochen sei: Im Rahmen der adjuvanten Behandlung sollten in diesem Fall **keine Anthrazykline** geben werden.

Wir werden zukünftige Berichte verfolgen und weiterhin berichten, im Interesse von Frauen mit Brustkrebs.

Inhalt [Ausblenden]

- 1 Nachtrag:
- 2 Quelle:
- 3 Weiterlesen:
- 4 Referenzen im Slamon/Press-Editorial:

Nachtrag:

Zu den Daten einer weiteren Untersuchung – Zusammenfassung: „Data from this randomized trial supports the hypothesis that anthracycline containing adjuvant chemotherapy regimens are inferior to adjuvant CMF in women with basal breast cancer.“ [Die Daten aus dieser randomisierten Studie unterstützen die Hypothese, dass adjuvante Anthrazyklin-Chemotherapie-Schemata bei Frauen mit Brustkrebs des basalen Typs (Hormonrezeptor negativ, Her2 negativ) CMF adjuvant unterlegen sind.] In dieser kleinen Studie überlebten von jeweils 35 Frauen 51% unter CEF, unter CMF jedoch 71% den Zeitraum von bisher fünf Jahren.

Zum ASCO-Abstract dieser Untersuchung:
http://www.abstract.asco.org/AbstView_65_35150.html

Quelle:

Alterations in the *TOP2A* and *HER2* Genes: Association With Adjuvant Anthracycline Sensitivity in Human Breast Cancers; Editorial, **originally published online on April 28, 2009,** JNCI Journal of the National Cancer Institute 2009 101(9):615-618; doi:10.1093/jnci/djp092 http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/djp092

Weiterlesen:

Stand 29.07.2007: „Die National Breast Cancer Coalition mahnt dringend Neubewertung von anthrazyklinhaltigen Chemotherapien zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs an“

Beiträge zu Her2-neu

Referenzen im Slamon/Press-Editorial:

[1] O’Malley FP, Chai S, Tu D, et al. Topoisomerase II alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. J Natl Cancer Inst. (2009) 101(9):644-650. [Abstract/Free Full Text]

[2] Early Breast Cancer Trialists‘ Collaborative Group E. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet (2005) 365(947):1687-1717. [CrossRef][ISI][Medline]

[3] Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen P. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. (2008) 100(15):1058-1067. [Abstract/Free Full Text]

[4] Von Hoff D, Layard M, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med. (1979) 91(5):710-717. [Abstract/Free Full Text]

[5] Diamandidou E, Buzdar A, Smith T, Frye D, Witjaksono M, Hortobagyi G. Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol. (1996) 14(10):2722-2730. [Abstract/Free Full Text]

[6] Jarvinen T, Tanner M, Rantanen V, et al. Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. Am J Pathol. (2000) 156(3):839-847. [Abstract/Free Full Text]

[7] Tanner M, Jarvinen T, Kauraniemi P, Holli K, Joensuu H. Topoisomerase II-alpha amplification and deletion predict response to chemotherapy in breast cancer. Proc Am Assoc Cancer Res. (2000) 41(24):803. Abstract 2000.

[8] Tabelle 1, siehe http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/101/9/615/TBL1

[9] Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D, et al. HER-2 amplification and topoisomerase II alpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. Clin Cancer Res. (2002) 8(5):1107-1116. [Abstract/Free Full Text]

[10] Olsen K, Knudsen H, Rasmussen B, et al. Amplification of HER2 and TOP2A and deletion of TOP2A genes in breast cancer investigated by new FISH probes. Acta Oncol. (2004) 43(1):35-42. [CrossRef][ISI][Medline]

[11] Knoop A, Knudsen H, Balslev E, et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. (2005) 23(30):7483-7490. [Abstract/Free Full Text]

[12] Tanner M, Isola J, Wiklund T, et al. Topoisomerase II alpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. J Clin Oncol. (2006) 24(16):2428-2436. [Abstract/Free Full Text]

[13] Park K, Han S, Gwak G-H, Kim H-J, Kim J, Kim K-M. Topoisomerase II-alpha gene deletion is not frequent as its amplification in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. (2006) 98(3):337-342. [CrossRef][ISI][Medline]

[14] Konecny G, Untch M, Pauletti G, Slamon D. HER2 gene amplification and response to dose dense sequential epirubicin and pacletaxel as neoadjuvant therapy of primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. (2006) 100(1):S48. Abstract 1031.

[15] Arriola E, Rodriguez-Pinilla S, Lambros M, et al. Topoisomerase II alpha amplification may predict benefit from adjuvant anthracyclines in HER2 positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. (2007) 106(1):181-189. [CrossRef][ISI][Medline]

[16] Bartlett J, Munro A, Cameron D, Thomas J, Prescott R, Twelves C. Type 1 receptor tyrosine kinase profiles identify patients with enhanced benefit from anthracyclines in the BR9601 Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy Trial. J Clin Oncol. (2008) 26(31):5027-5035. [Abstract/Free Full Text]

[17] Jarvinen T, Tanner M, Rantanen V, et al. Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. Am J Pathol. (2000) 156(3):839-847. [Abstract/Free Full Text]

[18] Olsen K, Knudsen H, Rasmussen B, et al. Amplification of HER2 and TOP2A and deletion of TOP2A genes in breast cancer investigated by new FISH probes. Acta Oncol. (2004) 43(1):35-42. [CrossRef][ISI][Medline]

[19] Park K, Han S, Gwak G-H, Kim H-J, Kim J, Kim K-M. Topoisomerase II-alpha gene deletion is not frequent as its amplification in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. (2006) 98(3):337-342. [CrossRef][ISI][Medline]

[20] Konecny G, Untch M, Pauletti G, Slamon D. HER2 gene amplification and response to dose dense sequential epirubicin and pacletaxel as neoadjuvant therapy of primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. (2006) 100(1):S48. Abstract 1031.

[21] Arriola E, Rodriguez-Pinilla S, Lambros M, et al. Topoisomerase II alpha amplification may predict benefit from adjuvant anthracyclines in HER2 positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. (2007) 106(1):181-189. [CrossRef][ISI][Medline]

[22] Jarvinen T, Tanner M, Barlund M, Borg A, Isola J. Characterization of topoisomerase II-alpha gene amplification and deletion in breast cancer. Genes Chromosomes Cancer (1999) 26(2):142-150. [CrossRef][ISI][Medline]